

GMP-Sequenzierung

Therapie-Phagen: Voraussetzung für die Anwendung geschaffen

JOHANNES WITTMANN¹, BOYKE BUNK¹, IMKE KORF², SARAH WIENECKE² UND CATHRIN SPRÖER¹

¹ LEIBNIZ-INSTITUT DSMZ – DEUTSCHE SAMMLUNG VON MIKROORGANISMEN UND ZELLKULTUREN GMBH, BRAUNSCHWEIG

² FRAUNHOFER-INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN ITEM, BRAUNSCHWEIG

DOI: 10.1007/s12268-023-1917-8
© Springer-Verlag GmbH 2023

Das Interesse an Bakteriophagen als Alternativen zu Antibiotika steigt. In Zeiten immer häufiger auftretender und durch multiresistente Erreger verursachte Infektionen resultierte dies in den letzten Jahren in einer Reihe Drittmittel-geförderter Projekte zur Erforschung therapeutischer Phagen für verschiedene Applikationen. Im Rahmen der am Leibniz-Institut DSMZ geförderten Projekte und in enger Zusammenarbeit mit der verantwortlichen Behörde BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) und dem verantwortlichen Gewerbeaufsichtsamt erarbeiteten wir in einem dynamischen Prozess Kriterien und Voraussetzungen für die therapeutische Anwendung von Bakteriophagen in Deutschland. Ein Punkt beinhaltet dabei die Sequenzierung nach „Guter Herstellungspraxis“ (*good manufacturing practice*, GMP). Sie ist unabdingbare Voraussetzung für die Identitätsprüfung von Phagen-Prüfpräparaten zur Anwendung am Menschen (gemäß § 64 Absatz 3f Arzneimittelgesetz).

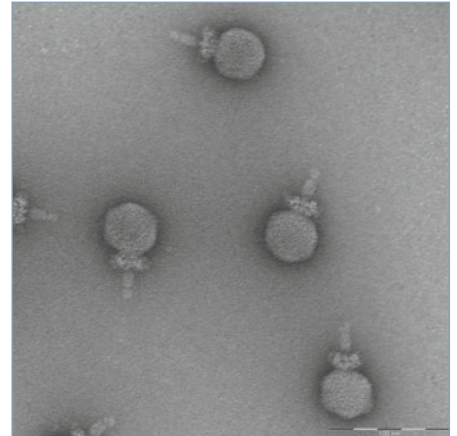
Das Leibniz-Institut DSMZ erhielt im August 2022 als erstes Institut in Deutschland und als eines der wenigen Institute weltweit das GMP-Zertifikat nach Arzneimittelgesetz für die DNA-Sequenzierung zur Identifizierung therapeutischer Phagen. Die Inspektion durch das Staatliche Gewerbeaufsichtsamt Braunschweig hatte die Arbeitsgruppe „DNA und Sequenzierung“ der DSMZ-Abteilung „Bioinformatik & Datenbanken“ in zwei intensiven Monaten erfolgreich vorbereitet und bestanden. Zusammen mit dem Hersteller der therapeutischen Phagen für die Projekte „Phage4Cure“ und

„PhagoFlow“, Fraunhofer ITEM in Braunschweig, erarbeitete die Gruppe geeignete Standardarbeitsanweisungen und bereitete die Infrastruktur in den Laboren und Analytikräumen vor. Das Zertifikat bescheinigt nun, dass das Leibniz-Institut DSMZ die Anforderungen der GMP für die DNA-Sequenzierung zur Identitätsprüfung in Phagenprojekten erfüllt. Hierfür wurden die bereits schon hohen Standards an der DSMZ hinsichtlich Dokumentation und Aufzeichnung von Daten noch einmal erhöht.

Das Zertifikat markiert einen weiteren Meilenstein auf dem langen und erstmalig in Deutschland durchgeführten Weg zur Freigabe von Phagenprodukten und ist Grundlage für deren Anwendung. Das Verfahren der Identitätsprüfung eines Phagenpräparats ist nun zum ersten Mal geregelt: Dazu zählen der Sequenzvergleich mit einem Referenzgenom sowie die Identifikation möglicher Fremdphagen und bakterieller DNA. Zudem liefert dies die Grundlage, damit die DSMZ die GMP-DNA-Sequenzierung auch als Dienstleistung für weitere externe Projekte als Identitätskontrolle anbieten kann.

Eine maßgebliche Rolle spielt die GMP-Zertifizierung momentan vor allem für das 2017 gestartete Projekt „Phage4Cure“ (www.phage4cure.de). Dabei werden Bakteriophagen in einer festgelegten Mischung gegen *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt, die Patient:innen mit chronischer Besiedlung der Lunge inhalieren. Noch dieses Jahr sollen die Prüfpräparate in klinischen Tests an Patient:innen angewendet werden, sodass wir noch 2023 mit ersten Resultaten rechnen.

Künftig wird die Zertifizierung auch für andere DSMZ-Forschungsprojekte mit Bezug



▲ **Abb. 1:** *Staphylococcus epidermidis*-Phage DSM 106137. Bild. M. Rohde, ZEIM, Braunschweig.

zur humanen Phagentherapie eine Rolle spielen. Mit „PhagoFlow“ (www.phagoflow.de) wollen wir die Praktikabilität der Phagentherapie bei bakteriellen Infektionen in Wunden in Extremitäten unter derzeitigen Voraussetzungen testen. In diesem Projekt werden die behandelnden Mediziner:innen zukünftig keine fixen Phagenmischungen applizieren, sondern aus einem Angebot von vom Fraunhofer ITEM hergestellten Phagen eine individuell durch die Klinikapotheke auf den Erreger der Patient:innen angepasste Phagenmischung zusammenstellen und anwenden. ■

Literatur

- [1] Paul K (2021) Bacteriophage Rescue Therapy of a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection in a One-Year-Old Child following a Third Liver Transplantation. *Viruses* 13: 1785
[2] Weissfuss C (2023) Repetitive Exposure to Bacteriophage Cocktails against *Pseudomonas aeruginosa* or *Escherichia coli* Provokes Marginal Humoral Immunity in Naïve Mice. *Viruses* 15: 387



Boyke Bunk, Johannes Wittmann (hinten), Cathrin Spöer und Imke Korf (vorne, v. l. n. r.)

Korrespondenzadresse:

Dr. Johannes Wittmann
Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
Inhoffenstraße 7B
D-38124 Braunschweig
Johannes.wittmann@dsmz.de